

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005 年 2 月 17 日 (17.02.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
**WO 2005/013991 A1**

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: **A61K 31/4545**, 9/14,  
47/10, 47/26, 47/36, 47/38, A61P 37/08

Yoshitaka) [JP/JP]; 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島  
2 丁目 1 番 3 号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/011333

(74) 代理人: 河宮 治, 外(KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒  
5400001 大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番 7 号  
IMP ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2004 年 8 月 6 日 (06.08.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-290052 2003 年 8 月 8 日 (08.08.2003) JP

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可  
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,  
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,  
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,  
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,  
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,  
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義  
製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒  
5410045 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号  
Osaka (JP). シェリング・プラウ株式会社 (SCHER-  
ING-PLOUGH KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒  
5410046 大阪府大阪市中央区平野町 2 丁目 3 番 7 号  
Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 豊田 智淳 (TOY-  
ODA, Toshitada) [JP/JP]; 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬  
寺島 2 丁目 1 番 3 号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo  
(JP). 六車 嘉貢 (MUGURUMA, Yoshitsugu) [JP/JP]; 〒  
6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島 2 丁目 1 番 3 号 塩野  
義製薬株式会社内 Hyogo (JP). 友田 宜孝 (TOMODA,

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: DRY SYRUP CONTAINING LORATADINE

(54) 発明の名称: ロラタジンを含有するドライシロップ

(57) Abstract: Dry syrup preparations comprising loratadine as a hydrophobic medical drug. The loratadine dry syrup preparations can be produced using a cellulose material or an argininic acid salt together with sugar.

(57) 要約: 疎水性薬物であるロラタジンのドライシロップ剤を提供する。セルロース類またはアルギニン酸塩を糖質とともに用いてロラタジンのドライシロップ剤を調製する。

WO 2005/013991 A1

## 明 細 書

## ロラタジンを含むドライシロップ

## 技術分野

- [0001] 本発明はロラタジンの新規な剤形、詳細にはロラタジンのドライシロップ剤に関する。

## 背景技術

- [0002] ロラタジンは商品名「クラリチン錠」として市販されているアレルギー性疾患治療剤（ヒスタミンH1受容体拮抗薬）の有効成分である。ロラタジンは化学名：4-（8-クロロ-5, 6-ジヒドロ-11H-ベンゾ[5, 6]シクロヘプタ[1, 2-b]ピリジン-11-イリデン）-1-ピペリジんカルボン酸エチルエステルで表され、特開昭57-35586号公報に初めて開示された化合物である。
- [0003] 医薬品の剤形には錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等、各種の形態がある。医薬品剤形のひとつであるドライシロップ剤とは、日本薬局方製剤総則によると「用時溶解または懸濁して用いる製剤」に相当する。ドライシロップ剤は、薬を嫌う小児や、嚥下困難な高齢者を特に対象とし、服用しやすい製剤である。さらに、ドライシロップ剤は粉末状または粒状であるため、分包や秤量が容易であり、また持ち運びに便利という利点を有する。
- [0004] 特開昭57-35586号公報には、ロラタジンの類縁化合物、白糖、ソルビトール、水等を含む液状シロップ製剤が記載されているが、ドライシロップ剤は記載されていない。WO02/05816号公報には、ロラタジンのバイオアベイラビリティ向上を目的とした製剤の研究が記載されているが、ロラタジンのドライシロップ剤は記載されていない。

特表2000-508649号公報には、(a)少なくとも1つの有効物質、(b)シュクロース（白糖）等の少なくとも1つの増量剤、(c)セルロース物質等の少なくとも1つの結合剤、ならびに(d)タルク等の補助剤を配合した口腔内崩壊剤が記載されている。具体的には、ジクロフェナックカリウム、マンニトールおよびポリビニルピロリドンを含む速溶解性経口剤形物が記載されている。しかし、ロラタジンのドライシロップ剤は記載さ

れていない。WO01/26691号公報には、水に溶解する有効成分および白糖を含有する速崩壊性の経口医薬組成物が記載されている。具体的にはファロペネムナトリウム、白糖およびヒドロキシプロピルセルロース等を含有したドライシロップ剤が開示されている。ここでの製剤は、水に入れると薬物が溶解し、得られる溶液は無色透明となる。しかし、ロラタジンのドライシロップ剤は記載されていない。

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

- [0005] 上記ドライシロップ剤の利点に鑑み、ロラタジンのドライシロップ剤を開発すべく鋭意研究を重ねた。ロラタジンは疎水性薬物である。従来、疎水性薬物をドライシロップ剤にする場合、薬物を水になじませるために配合する界面活性剤や水中分散時における泡を消失させるために配合する消泡剤が必須とされていた。今回、本発明者らは、通常の界面活性剤や消泡剤では目的のドライシロップが得られなかったことから、界面活性剤や消泡剤の代わりとなる物質の検索を試みた。

### 課題を解決するための手段

- [0006] 本発明者らは鋭意研究を行い、通常は造粒性の悪い混合粉末を造粒する際に添加するある種の結合剤を界面活性剤や消泡剤の代わりに用いると、水へ投入攪拌しても泡をほとんど生じることなく均一な分散液を与えるロラタジンの良好なドライシロップが得られることを見出し、本発明を完成させた。
- [0007] 即ち、本発明は、
- (1) 用時水を加えると均一な分散液を与える結合剤、糖質および有効成分としてのロラタジンを含むドライシロップ剤；好ましくは結合剤がセルロース類または天然高分子化合物、および／または糖質が白糖であるドライシロップ剤；さらに好ましい態様として界面活性剤および消泡剤をいずれも含まないドライシロップ剤；および以下に詳述する特定の物性を示すドライシロップ剤、およびその製造方法：
  - (2) 用時水を加えると均一な分散液を与える結合剤、糖質および有効成分としてのロラタジンを含み、ロラタジンが水中に均一に分散している分散液、具体的には本発明のドライシロップ剤を水中へ投入し攪拌することで得られる分散液：および
  - (3) ロラタジンをセルロース類および／または天然高分子化合物と組合わせてドライ

シロップ剤を調製することを特徴とする、ロラタジンの水中分散性を改善する方法:に関する。

### 発明の効果

[0008] セルロース類などの、用時水を加えると均一な分散液を与える結合剤、糖質および有効成分としてのロラタジンを含むドライシロップ剤は、水へ投入攪拌しても泡をほとんど生じることなく均一な分散液を与える。

[0009] さらに、本発明のドライシロップ剤から得られる均一な分散液は苦味を呈さない。よって、本発明ドライシロップ剤は、薬を嫌う小児や嚥下困難な高齢者を特に対象としても服用しやすい。さらに、分包や秤量が容易である、また持ち運びに便利である。

### 発明を実施するための最良の形態

#### [0010] (1)ドライシロップ剤

本発明は第1の態様として、用時水を加えると均一な分散液を与える結合剤、糖質および有効成分としてのロラタジンを含むドライシロップ剤を提供する。

本発明のドライシロップ剤は、用時水を加えると均一な分散液となる。均一な分散液とは、以下の物性を示す製剤を意味する:

- (i) 水100mLに5g投入すると、1分以内に沈降する;
- (ii) 水100mLに5gを投入し、往復転倒させてから静置すると、白濁して分散する;
- (iii) 水100mLに5gを投入し、往復転倒させ、次いで1日放置した後、再度往復転倒させてから静置すると、白濁して再分散する;
- (iv) 分散性を評価した後、1分以内に浮遊物を生じさせない;および/または
- (v) 分散性を評価した後、1分以内に泡が減少する。

上記物性はそれぞれ、(i) 沈降性、(ii) 分散性、(iii) 再分散性、(iv) 浮遊物の有無、および(v) 消泡性と称される。これらの物性を総称して、本明細書では「均一分散性」と呼ぶことがある。これら物性の詳細は以下の試験例1にて説明する。

[0011] 本発明のドライシロップ剤の有効成分であるロラタジンは特開昭57-35586号公報に記載されている方法により当業者に周知の出発物質から容易に製造される。

[0012] 本発明のドライシロップ剤に含まれる「用時水を加えると均一な分散液を与える結合剤」とは上記の物性を示す製剤を与える結合剤を意味し、セルロース類、天然高

分子化合物、デンプンとその誘導体および合成高分子化合物等がある。具体的にはセルロース類として、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルメロースナトリウム、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、結晶セルロース、粉末セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロース等が挙げられる。天然高分子化合物としては、アルギン酸およびその塩、グアーガム、トラガント、トラガント末、カラギーナン、アラビアゴム、アラビアゴム末、カンテン、カンテン末、白色セラック、キサントガムおよびゼラチン等が挙げられる。デンプンとその誘導体としては、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、デキストリン、アルファ化デンプン、部分アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチおよびプルラン等が挙げられる。合成高分子化合物としては、ポリビニルピロリドンK25、ポリビニルピロリドンK30、ポリビニルピロリドンK90、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS、メタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーS、メタアクリル酸コポリマーLD、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートおよびポリビニルアルコール等が挙げられる。本発明に用いられる結合剤は、上記例示したなかから少なくとも1種類選択される。このなかで、セルロース類であるヒドロキシプロピルセルロースまたは天然高分子化合物であるアルギン酸塩が好ましく、特にヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。ヒドロキシプロピルセルロースには、20℃における2%水溶液の粘度が3.0mPa・s未満のもの、3.0〜5.9mPa・sのもの、6.0〜10.0mPa・sのものがあ、本発明では粘度が3.0mPa・s未満のものが好ましい。

- [0013] 本発明のドライシロップ剤に含まれる糖質には糖類、糖アルコールがあり、例えば白糖、ブドウ糖、マンニトール、粉末還元麦芽糖水あめ、マルチトール、エリスリトール、ソルビトール、マルトース、乳糖、デンプンおよびデンプン誘導体、マンノース、ソルボース、キシロース、トレハロース、フルクトース、デキストラン、プルラン、デキストリン、シクロデキストリン、可溶性デンプン、ヒドロキシエチルデンプン、カルボキシメチルセルロース-Na、イノシトール、ズルシトール、キシリトール、アラビトール、ラフィノー



ス、ラクチトール、パラチニットなどから選択される少なくとも1種類が挙げられる。このなかで、白糖が好ましい。糖質には、非糖質である天然甘味料や合成甘味料、例えばアスパルテーム、グリチルリチン酸およびその塩、サッカリンおよびその塩、ステビアおよびその塩、スクラロース、アセスルファムカリウムなどを付加的に加えることができる。

[0014] 本発明のドライシロップ剤は製剤学的に許容される上記以外の添加剤を含むことができる。添加剤には滑沢剤、懸濁化剤、pH調整剤、保存剤、香料等がある。

滑沢剤とは充填剤、吸着剤または流動化剤と言われるものを含み、例えば含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウムなどから少なくとも1種類選択される。懸濁化剤は分散剤、粘稠(化)剤または崩壊剤と言われるものを含み、例えば前記結合剤が使用できる。

[0015] pH調整剤とは酸、塩基または緩衝剤と言われるものを含み、例えば塩酸、希塩酸、硫酸、アジピン酸およびその塩、クエン酸およびその塩、グルコン酸およびその塩、コハク酸およびその塩、アスコルビン酸およびその塩、氷酢酸およびその塩、酢酸およびその塩、酒石酸およびその塩、フマル酸およびその塩、マレイン酸およびその塩、乳酸およびその塩、リンゴ酸およびその塩、リン酸およびその塩、グリシン、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウムなどから少なくとも1種類選択される。保存剤とは安定(化)剤と言われるものを含み、例えば安息香酸およびその塩、エデト酸およびその塩、サリチル酸およびその塩、ジブチルヒドロキソトルエン、ソルビン酸およびその塩、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸およびその塩などから少なくとも1種類選択される。香料とは着香剤と言われるものを含み、例えばオレンジエッセンス、オレンジ油、カラメル、カンフル、ケイヒ油、スペアミント油、ストロベリーエッセンス、チョコレートエッセンス、チェリーフレーバー、トウヒ油、パインオイル、ハッカ油、バニラフレーバー、ビターエッセンス、フルーツフレーバー、ペパーミントエッセンス、ミックスフレーバー、ミントフレーバー、メントール、レモンパウダー、レモン油、ローズ油などから少なくとも1種類選択される。

[0016] 本発明のドライシロップ剤に含まれる各成分の配合割合は例えば、ロラタジンが0.01〜50w/w%、結合剤が0.5〜20.0w/w%、糖質が20.0〜99.49w/w%

であり、好ましくはロラタジンが0.1～10.0w/w%、結合剤が0.5～10.0w/w%、糖質が50.0～99.4w/w%であり、より好ましくはロラタジンが0.5～5.0w/w%、結合剤が0.5～5.0w/w%、糖質が80.0～99.0w/w%であり、特に好ましくはロラタジンが0.5～3.0w/w%、結合剤が0.5～1.0w/w%、糖質が90.0～99.0w/w%である。本発明のドライシロップ剤における好ましい成分は、ロラタジン、結合剤としてのヒドロキシプロピルセルロースおよび糖質としての白糖の組合わせである。特に好ましくはロラタジンが0.5～3.0w/w%、ヒドロキシプロピルセルロースが0.5～1.0w/w%、含水二酸化ケイ素が0.25～0.75w/w%および白糖が90.0～98.75w/w%からなるドライシロップ剤である。

[0017] ロラタジンのドライシロップ剤調製に当たり、上記特定の結合剤とともに、界面活性剤や消泡剤を付加的に添加してしまうと良好なドライシロップが得られないことが判明した。よって、本発明のドライシロップ剤は好ましい態様では、界面活性剤および消泡剤をいずれも含まない。本発明において好ましくは、含んではない界面活性剤とは、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウムである。好ましくは含んではない消泡剤とは、シリコン樹脂、シリコーン樹脂エマルジョン、シリコン消泡剤、シリコン油、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ジメチルポリシロキサン、ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物、ステアリン酸ポリオキシシル40、ソルビタン脂肪酸エステル、トリオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート80である。

[0018] ドライシロップ剤の粒子径について特に規定はないが、一般的には日本薬局方の散剤、細粒剤、および顆粒剤の粒度の範囲である。

[0019] 本発明のドライシロップ剤は、通常の散剤、顆粒剤、細粒剤の製造方法により調製される。例えば、攪拌造粒法、押し出し造粒法、流動層造粒法、転動造粒法、解砕造粒法、噴霧造粒法、破碎造粒法などである。

攪拌造粒法について簡単に説明する。ロラタジンおよび糖質を所定量秤取し、目開き425  $\mu$ mの篩で篩過し、篩を通過した粉末を攪拌造粒機に入れ混合する。次いで、所定量の結合剤を加え、一定時間造粒する。その後、適当な流動層造粒機で乾燥する。次いで、目開き1038  $\mu$ mのバスケットを用いて製粒機で製粒する。必要に

応じて目開き154  $\mu$  mの金網を用い、微粉を分級機で除去することができる。得られた造粒物に適当な添加剤を配合し、混合し、目的のドライシロップ剤を得ることができる。ここで、添加剤はその一部または全てを最初のロラタジンや糖質と同時に篩過してもよい。

[0020] 押し出し造粒法は、上記攪拌造粒機によって原薬、添加物等を混合・造粒した後、押し出し造粒機を用いる以外は攪拌造粒法と同様に行うことができる。押し出し製粒機としては、例えばDGL1型ドームグラン(不二パウダル社製、孔径:0.5mm)や円筒製粒機(山田鉄工所社製、孔径:0.53mm)を用いることができる。

流動層造粒法は、上記攪拌造粒法において使用する攪拌造粒機の代わりに、流動層造粒機を用いる以外は同様に行うことができる。流動層造粒機としては例えばW SG-5型造粒乾燥機(大川原製作所社製)を用いることができる。

上記の通り、本発明はさらなる態様として、糖質および有効成分としてのロラタジンと、用時水を加えると均一な分散液を与える結合剤の水溶液とを混合し、造粒し、乾燥することを特徴とする、ドライシロップ剤の調製方法をも提供する。

#### [0021] (2)分散液

本発明は別の態様として、用時水を加えると均一な分散液を与える結合剤、糖質および有効成分としてのロラタジンを含み、ロラタジンが水中に均一に分散している分散液を提供する。

本発明の分散液は、本発明のドライシロップ剤を適量の水中へ投入し攪拌することで得られる。

#### [0022] (3)ロラタジンの水中分散性を改善する方法

本発明は別の局面として、ロラタジンをセルロース類および／または天然高分子化合物と組合わせてドライシロップ剤を調製することを特徴とする、ロラタジンの水中分散性を改善する方法を提供する。詳細は上記と同様である。ここに、「水中分散性を改善する」とは、疎水性薬物であるロラタジンを水中において本明細書にて定義する均一な分散液に調製することを意味する。

### 実施例

[0023] 以下に本発明を実施例および試験例によりさらに詳細に説明するが、本発明はこ



れらに限定されるものではない。

#### 実施例1

#### 攪拌造粒法によるドライシロップ剤の調製

以下の組成(w/w%)を有するドライシロップ剤を、比較例製剤とともに調製した。

[0024] [表1]

組成：(w/w) %		
	実施例 1	比較例 1
ロラタジン	1.0	1.0
白糖	97.9	98.5
ヒドロキシプロピルセルロース	0.6	—
ポリビニルピロリドン	—	—
デキストリン	—	—
含水二酸化ケイ素	0.5	0.5
合計	100.0	100.0

[0025] [表2]

単位 (w/w) %				
	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5
ロラタジン	1.0	1.0	1.0	1.0
白糖	97.5	98.0	97.0	94.0
ポリソルベート 80 (界面活性剤)	1.0	—	1.0	1.0
シリコン樹脂 (消泡剤)	—	0.5	0.5	0.5
ヒドロキシプロピルセルロース	—	—	—	3.0
含水二酸化ケイ素	0.5	0.5	0.5	0.5
合計	100.0	100.0	100.0	100.0

[0026] 上記組成表を基に、適宜仕込量に換算して秤取する。白糖は糖質、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-SSL、20℃における2%水溶液の粘度が3.0mPa・s未満)は結合剤、含水二酸化ケイ素は滑沢剤として用いた。

実施例1の場合、ロラタジン20g、白糖1958gを秤取し、目開き425  $\mu$ mの篩で篩過し、篩を通過した粉末を攪拌造粒機(10型ハイスピードミキサー、深江パウテック社製／アジテーター：300rpm、チョッパー：2500rpm)に入れ1分間混合した。その後、10(w/w)%ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液120gを注加し、3分間造粒した。その後、流動層造粒機(WSG-5型造粒乾燥装置、大川原製作所社製、送風温度：55℃)で乾燥し、製品温度が45℃となったところで終了した。その後、目開き1038  $\mu$ mのバスケットを用いて製粒機(P-3型パワーミル)で製粒した。その後、必要に応じて目開き

154  $\mu$  mの金網を用い、微粉を分級機(TMC-50-2S振動篩過機、徳寿工作所社製)で除去した。得られた造粒物(1791g)に上記組成表から換算した含水二酸化ケイ素9gを配合し、混合機(8L V型混合機)で混合し、ドライシロップ剤を得た。

[0027] 比較例1の場合、ロラタジンおよび白糖を所定量秤取し、目開き425  $\mu$  mの篩で篩過し、篩を通過した粉末を実施例1と同様の方法で製造するが、造粒時の液注加には精製水120gを用いた。比較例2-5の製剤は実施例1と同様の方法で製造するが、ポリソルベート80(界面活性剤)またはシリコン樹脂(消泡剤)をさらに含む製剤例である。

[0028] 押し出し造粒法によるドライシロップ剤の調製

上記表1の組成表を基に、適宜仕込量に換算して秤取する。

実施例1の場合、ロラタジン20g、白糖1958gを秤取し、目開き425  $\mu$  mの篩で篩過し、篩を通過した粉末を攪拌造粒機(10型ハイスピードミキサー、深江パウテック社製／アジテーター:300rpm、チョッパー:2500rpm)に入れ1分間混合した。その後、10(w/w)%ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液120gを注加し、3分間造粒した。その後、押し出し製粒機(円筒製粒機、山田鉄工所社製、孔径:0.53mm)で製粒し、流動層造粒機(WSG-5型造粒乾燥装置、大川原製作所社製、送風温度:55℃)で乾燥し、製品温度が45℃となったところで終了した。その後、目開き1038  $\mu$  mのバスケットを用いて製粒機(P-3型パワーミル)で製粒した。その後、必要に応じて目開き154  $\mu$  mの金網を用い、微粉を分級機(TMC-50-2S振動篩過機、徳寿工作所社製)で除去した。得られた造粒物(1791g)に上記組成表から換算した含水二酸化ケイ素9gを配合し、混合機(8L V型混合機)で混合し、ドライシロップ剤を得た。比較例1の場合、ロラタジンおよび白糖を所定量秤取し、目開き425  $\mu$  mの篩で篩過し、篩を通過した粉末を実施例1と同様の方法で製造するが、造粒時の液注加には精製水120gを用いた。比較例2-5の製剤は実施例1と同様の方法で製造するが、ポリソルベート80(界面活性剤)またはシリコン樹脂(消泡剤)をさらに含む製剤例である。

[0029] 流動層造粒法によるドライシロップ剤の調製

上記表1の組成表を基に、適宜仕込量に換算して秤取する。

実施例1の場合、ロラタジン50g、白糖4895gを秤取し、目開き425  $\mu$  mの篩で篩過し

、篩を通過した粉末を流動層造粒機(WSG-5型造粒乾燥装置、大川原製作所社製)に入れ5分間混合した。その後、2(w/w)%ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液1500gを噴霧した(噴霧速度:30g/min、噴霧圧:0.15MPa)。その後、製品温度が45℃になるまで乾燥した。その後、目開き1038  $\mu$ mのバスケットを用いて製粒機(P-3型パワーミル)で製粒した。その後、必要に応じて目開き154  $\mu$ mの金網を用い、微粉を分級機(TMC-50-2S振動篩過機、徳寿工作所社製)で除去した。得られた造粒物(例えば4776g)に上記組成表から換算した含水二酸化ケイ素24gを配合し、混合機(22L V型混合機)で混合し、ドライシロップ剤を得た。

[0030] 比較例1の場合、ロラタジンおよび白糖を所定量秤取し、目開き425  $\mu$ mの篩で篩過し、篩を通過した粉末を実施例1と同様の方法で製造するが、造粒時の噴霧液には精製水1500gを用いた。比較例2-5の製剤は実施例1と同様の方法で製造するが、ポリソルベート80(界面活性剤)またはシリコン樹脂(消泡剤)をさらに含む製剤例である。

[0031] 試験例1

#### 製剤の評価(1)

上記実施例および試験例にて得られた製剤を、(i) 沈降性、(ii) 分散性、(iii) 再分散性、(iv) 浮遊物の有無、および(v) 消泡性の5項目について評価した。

##### (i) 沈降性の評価方法

有栓メスシリンダーに水100mLを入れ、ドライシロップ剤5gを一気に投入し、水面下に沈降する時間を測定した。1分以内で沈降すれば○、沈降しなければ×と判断した。

[0032] (ii) 分散性の評価方法

有栓メスシリンダーに水100mLを入れ、ドライシロップ剤5gを投入した。その後、すばやく蓋をし、片手で有栓メスシリンダーの上部を、もう一方で下部を持ち、下部を支点として、一往復約2秒の速さで5往復転倒(180° 回転)させてから静置した。目視により、全体的に白濁していれば◎、白濁していなければ、さらに15往復転倒(180° 回転)させてから静置する。目視により、全体的に白濁していれば○、白濁していなければ×と判断した。

## [0033] (iii) 再分散性の評価方法

分散性の評価で使用した遠心沈殿管を1日室温放置した。その後、上記の分散性と同様の評価方法で判断した。

## [0034] (iv) 浮遊物の有無

分散性を評価した後、すぐに遠心沈殿管の蓋を取り、上方から目視により観察した。浮遊物の有無は、1分以内で浮遊物がなくなれば○、あれば×と判断した。

## [0035] (v) 消泡性の評価方法

分散性を評価した後、1分以内で泡が減少し、水面が見えれば○、見えなければ×と判断した。本発明の場合、振とう直後に1cm位の高さで泡が生じても、その後1分以内で泡が殆ど消失する。しかし、泡は完全には消失せず、微少な泡が残存することがある。よって、本明細書において「1分以内で泡が減少する」とは、1分以内で水面が見えている場合を意味し、これには微少な泡が水面に残存している場合を含み、そしてあらゆる泡が消失している場合が好ましい。

[0036] 得られた結果を以下の表3に示す。

[0037] [表3]

	実施例 1	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5
沈降性	○	○	○	○	○	○
分散性	○	○	○	○	○	○
再分散性(1日後)	○	○	○	○	○	○
浮遊物の有無	○	×	×	×	×	×
消泡性	○	×	×	○	○	○

[0038] 比較例1の製剤はヒドロキシプロピルセルロースを含まない点、また比較例2-5の製剤は界面活性剤および消泡剤をさらに含んでいる点でそれぞれ本発明製剤と相違する。これにより、界面活性剤および消泡剤をいずれも含まず、ヒドロキシプロピルセルロースを単独で用いたドライシロップ剤が水中の均一分散性を向上させることが示された。

## [0039] 実施例2-7

種々の糖質を含有するドライシロップ剤の調製

実施例1と同様にして以下の表4に示す配合割合の各製剤を調製した。

[0040] [表4]



単位 (w/w) %	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5
ロラタジン	1.0	1.0	1.0	1.0
白糖	95.5	—	47.5	47.5
マルチトール	—	95.5	—	—
マンニトール	—	—	48.0	—
乳糖	—	—	—	48.0
デンプン	—	—	—	—
キシリトール	—	—	—	—
ヒドロキシプロピルセルロース	3.0	3.0	3.0	3.0
含水二酸化ケイ素	0.5	0.5	0.5	0.5
合計	100.0	100.0	100.0	100.0
	実施例 6	実施例 7		
ロラタジン	1.0	1.0		
白糖	85.5	—		
マルチトール	—	—		
マンニトール	—	—		
乳糖	—	—		
デンプン	10.0	—		
キシリトール	—	95.5		
ヒドロキシプロピルセルロース	3.0	3.0		
含水二酸化ケイ素	0.5	0.5		
合計	100.0	100.0		

## [0041] 試験例2

## 製剤の評価(2)

実施例2-7の製剤の均一分散性を、試験例1における評価方法で評価した。得られた結果を以下の表5に示す。

## [0042] [表5]

	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7
沈降性	○	○	○	○	○	○
分散性	○	○	○	○	○	○
再分散性(1日後)	○	○	○	○	○	○
浮遊物の有無	○	○	○	○	○	○
消泡性	○	○	○	○	○	○

得られた結果は、白糖以外のマルチトール、マンニトール、乳糖およびデンプンまたはそれらの混合物も同様に、均一分散性の向上に役立つことを示している。

## [0043] 実施例8-11

## 種々の懸濁化剤を含有するドライシロップ剤の調製

実施例1と同様にして以下の表6に示す配合割合の各製剤を調製した。

[0044] [表6]

単位 (w / w) %	実施例 8	実施例 9	実施例 10	実施例 11
ロラタジン	1.0	1.0	1.0	1.0
白糖	92.5	94.5	92.5	94.5
結晶セルロース・カルメロースナトリウム	3.0	—	—	—
アルギン酸ナトリウム	—	1.0	—	—
メチルセルロース	—	—	3.0	—
カルメロースナトリウム	—	—	—	1.0
ヒドロキシプロピルセルロース	3.0	3.0	3.0	3.0
含水二酸化ケイ素	0.5	0.5	0.5	0.5
合計	100.0	100.0	100.0	100.0

[0045] 試験例3

## 製剤の評価(3)

実施例8-11製剤の均一分散性を、試験例1における評価方法で評価した。得られた結果を以下の表7に示す。

[0046] [表7]

	実施例 8	実施例 9	実施例 10	実施例 11
沈降性	○	○	○	○
分散性	○	○	○	◎
再分散性(1日後)	◎	◎	◎	◎
浮遊物の有無	○	○	○	○
消泡性	○	○	○	○

得られた結果は、ヒドロキシプロピルセルロースと、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、カルメロースナトリウムを種々組み合わせることにより、さらに均一分散性が向上することを示している。

## 産業上の利用可能性

[0047] 均一な分散液を与え、苦味を呈さない本発明のドライシロップ剤は、薬を嫌う小児や嚥下困難な高齢者に対して服用しやすく、さらに分包や秤量が容易でありまた持ち運びに便利であるため、医薬品として有益である。

## 請求の範囲

- [1] 用時水を加えると均一な分散液を与える結合剤、糖質および有効成分としてのロラタジンを含むドライシロップ剤。
- [2] 結合剤がセルロース類である、請求項1記載のドライシロップ剤。
- [3] セルロース類がヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルメロースナトリウム、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、結晶セルロース、粉末セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロースからなる群から選択される1または2以上である請求項2記載のドライシロップ剤。
- [4] セルロース類がヒドロキシプロピルセルロースである請求項3記載のドライシロップ剤。
- [5] ヒドロキシプロピルセルロースが、20℃における2%水溶液の粘度として3.0mPa・s未満を与える請求項4記載のドライシロップ剤。
- [6] 結合剤が天然高分子化合物である、請求項1記載のドライシロップ剤。
- [7] 天然高分子化合物がアルギン酸塩である、請求項6記載のドライシロップ剤。
- [8] 糖質が糖類または糖アルコールである、請求項1から7までのいずれかに記載のドライシロップ剤。
- [9] 糖質が白糖、マルチトール、マンニトール、ラクトースおよびキシリトールからなる群から選択される1または2以上である、請求項8記載のドライシロップ剤。
- [10] 糖質が白糖である、請求項9記載のドライシロップ剤。
- [11] 界面活性剤および消泡剤をいずれも含まない、請求項1から10までのいずれか記載のドライシロップ剤。
- [12] 以下の物性を示す、請求項1から11までのいずれか記載のドライシロップ剤：
  - (i) 水100mLに5g投入すると、1分以内に沈降する；
  - (ii) 水100mLに5gを投入し、往復転倒させてから静置すると、白濁して分散する；
  - (iii) 水100mLに5gを投入し、往復転倒させ、次いで1日放置した後、再度往復転倒させてから静置すると、白濁して再分散する；

- (iv) 分散性を評価した後、1分以内に浮遊物を生じない;および/または
  - (v) 分散性を評価した後、1分以内に泡が減少する。
- [13] 糖質および有効成分としてのロラタジンと、用時水を加えると均一な分散液を与える結合剤の水溶液とを混合し、造粒し、乾燥することを特徴とする、ドライシロップ剤の調製方法。
- [14] 用時水を加えると均一な分散液を与える結合剤、糖質および有効成分としてのロラタジンを含み、ロラタジンが水中に均一に分散している分散液。
- [15] 請求項1〜12のいずれか記載のドライシロップ剤を水中へ投入し攪拌することで得られる請求項14記載の分散液。
- [16] 以下の物性を示す、請求項14記載の分散液:
- (i) 水100mLにドライシロップ剤5gを投入すると、1分以内にドライシロップ剤が沈降する;
  - (ii) 水100mLにドライシロップ剤5gを投入し、往復転倒させてから静置すると、白濁して分散する;
  - (iii) 水100mLにドライシロップ剤5gを投入し、往復転倒させ、次いで1日放置した後、再度往復転倒させてから静置すると、白濁して再分散する;
  - (iv) 分散性を評価した後、1分以内に浮遊物が無くなる;および/または
  - (v) 分散性を評価した後、1分以内に泡が減少する。
- [17] ロラタジンをセルロース類および/または天然高分子化合物と組合わせてドライシロップ剤を調製することを特徴とする、ロラタジンの水中分散性を改善する方法。
- [18] ロラタジンが0.5〜3.0w/w%、ヒドロキシプロピルセルロースが0.5〜1.0w/w%、含水二酸化ケイ素が0.25〜0.75w/w%および白糖が90.0〜98.75w/w%からなるドライシロップ剤。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011333

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>7</sup> A61K31/4545, 9/14, 47/10, 47/26, 47/36, 47/38, A61P37/08		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> A61K31/4545, 9/14, 47/10, 47/26, 47/36, 47/38, A61P37/08		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), JSTPLUS (JOIS)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 57-035586 A (Schering Corp.), 26 February, 1982 (26.02.82), Full text & EP 0042544 A2	1-18
Y	JP 9-208495 A (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 August, 1997 (12.08.97), Claims 1, 7; Par. Nos. [0010], [0011] (Family: none)	1-18
Y	Dai Jusan Kaisei Nippon Yakkyokukata Kaisetsu sho, 1996, Kabushiki Kaisha Hirokawa Shoten, A107; lines 24 to 30	1-3, 8-17
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 01 September, 2004 (01.09.04)		Date of mailing of the international search report 21 September, 2004 (21.09.04)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011333

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 6-157312 A (Shionogi & Co., Ltd.), 03 June, 1994 (03.06.94), Par. Nos. [0002], [0006], [0009] (Family: none)	1-18
Y	JP 11-029463 A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 February, 1999 (02.02.99), Claims 1, 4, 5; Par. No. [0001] (Family: none)	1-5, 8-18

<Subject of search>

With respect to claims 1 and 8-16

Claim 1 relates to a dry syrup comprising as an active ingredient a compound defined by the desired property of "binder that upon addition of water at use, provides a uniform dispersion". It appears from the description in Par. No. [0012] that the "binder that upon addition of water at use, provides a uniform dispersion" refers to all of such binder compounds that any dry syrup having the same added thereto satisfies the requirements (i) to (v) recited in claim 12. However, only Examples wherein hydroxypropylcellulose was added are disclosed in the description of this application. Thus, it appears that only some of the claimed compounds are disclosed within the meaning of PCT Article 5, so that the support by disclosure in the description within the meaning of PCT Article 6 is lacked.

Further, with respect to the "binder that upon addition of water at use, provides a uniform dispersion", as apparent from the above, whether or not compounds are the relevant binder compounds cannot be judged unless final compositions are obtained. The scope of compounds with this property cannot be specified even if technical common knowledge at the filing of this application is taken into account. Therefore, claim 1 also fails to satisfy the requirement of clarity prescribed in PCT Article 6.

The same applies to claims 8-16.

Therefore, search has been conducted only on the dry syrups containing hydroxypropylcellulose as an active ingredient, concretely described in the description and specified in claim 4.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> A61K31/4545, 9/14, 47/10, 47/26, 47/36, 47/38, A61P37/08			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> A61K31/4545, 9/14, 47/10, 47/26, 47/36, 47/38, A61P37/08			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN) JSTPLUS (JOIS)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
Y	J P 57-035586 A (シエリング・コーポレーション) 1982.02.26, 全文, & EP 0042544 A2	1-18	
Y	J P 9-208495 A (杏林製薬株式会社) 1997.08.12, 請求項1, 7, 【0010】 【0011】 (ファミリーなし)	1-18	
Y	第十三改正日本薬局方解説書, 1996, 廣川書店, A107, 2 4-30行	1-3, 8-17	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列举されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 01.09.2004.		国際調査報告の発送日 21.9.2004	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 川口 裕美子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P 6-157312 A (塩野義製薬株式会社) 1994.06.03, 【0002】 【0006】 【0009】 (ファミリーなし)	1-18
Y	J P 11-029463 A (千寿製薬株式会社) 1999.02.02, 【請求項1】 【請求項4】 【請求項5】 【0001】 (ファミリーなし)	1-5, 8-18

## &lt;調査の対象について&gt;

## 請求項1，8－16について

請求の範囲1は、「用時水を加えると均一な分散液を与える結合剤」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とするドライシロップに関するものである。そして、「用時水を加えると均一な分散液を与える結合剤」とは、[0012]の記載によると、当該結合剤を加えたドライシロップが、請求の範囲12に記載された(i)～(v)の条件を満たすようなあらゆる化合物を意味するものと認められる。しかしながら、本願明細書においては、ヒドロキシプロピルセルロースが添加された実施例しか開示されておらず、PCT第5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT第6条の意味での明細書の開示による裏付けを欠くものと認められる。

また、「用時水を加えると均一な分散液を与える結合剤」は、上記の通り、最終的な組成物を得ないと当該化合物であるか否か判断できない物であり、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲1は、PCT第6条における明確性の要件も欠いている。

請求項8－16についても、同様のことが言える。

よって、調査は明細書に具体的に記載され、請求の範囲4に特定されているヒドロキシプロピルセルロースを有効成分とするドライシロップについて行った。